

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

462

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Constant-Émile DESFRANÇOIS

Né le 16 décembre 1903, à Ismaïlia (Égypte)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

A PROPOS D'UN CAS
D'HÉPATO - NÉPHRITE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

214

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Constant-Émile DESFRANÇOIS

Né le 16 décembre 1903, à Ismaïlia (Égypte)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

A PROPOS D'UN CAS
D'HÉPATO - NÉPHRITE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (E) . Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie .
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
AUBERTIN.....	Clinique médicale.
BRULÉ.....	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER.....	Clinique médicale.
LIAN	Clinique médicale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.
I ^E LORIER	Clinique obstétricale.

MM.	
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT.....	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

*Hommage de mon amour filial et de mon
immense gratitude.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE
ET DE MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu me faire le grand
honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Hommage de profond respect et de sin-
cère reconnaissance.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ

Médecin de l'Hôpital Tenon
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu m'inspirer cette thèse.
Témoignage de ma très respectueuse
affection et ma profonde gratitude pour
l'intérêt qu'il a bien voulu me témoigner au
cours de mes études.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR LORTAT-JACOB (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR GRÉGOIRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ

M. LE DOCTEUR WEILL-HALLÉ

A MES AUTRES MAITRES

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-SOLAL

Accoucheur de l'Hôpital Saint-Antoine

M. LE DOCTEUR L. MICHON

Chirurgien des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR HILLEMAND

Médecin des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR BRAUN

A MES AMIS

M. LE DOCTEUR GILBRIN

M. LE DOCTEUR JEAN DAVID

A PROPOS D'UN CAS D'HÉPATO-NÉPHRITE

Nous nous proposons d'étudier un cas d'hépatonéphrite de nature indéterminée qui se présentait avec les caractères de l'ictère grave et qui a très rapidement abouti à la guérison. Nous voulons essayer d'en préciser la place nosologique en le comparant à d'autres cas d'hépatonéphrites infectieuses aiguës, non spirochétosiques, publiés au cours de ces dernières années.

Voici l'observation dont il s'agit. Elle a d'ailleurs fait tout récemment l'objet d'une communication de MM. M. Brulé, P. Hillemand et J. Mallarmé à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (Hépatonéphrite grave de nature indéterminée ; guérison rapide. Séance du 23 février 1934).

M. P. Cha..., âgé de 29 ans, sans antécédent pathologique antérieur, est pris brusquement le 8 octobre 1933 de douleurs vives dans l'abdomen et de vomissements ; ces symptômes persistant le lendemain le forcent à s'aliter. Douleur, vomissements vont faire, ce jour-là, redouter à la famille une crise d'appendicite aiguë.

Le médecin traitant constate en effet une défense dans la fosse iliaque droite avec douleur à la palpation profonde, douleur réveillée aussi à la palpation de la fosse iliaque gauche.

Mais comme la température est subnormale, que le pouls est bon, qu'une selle a été obtenue la veille au soir et que des gaz

ont été émis, le médecin se refuse encore à porter un diagnostic ferme d'appendicite aiguë et institue un traitement symptomatique, tout en surveillant de près les signes abdominaux.

Déjà, à ce moment, un léger subictère est remarqué. Le soir du second jour de la maladie, la température est à 39° et le lendemain, 10 octobre, l'état général s'étant aggravé sensiblement, un avis chirurgical est demandé : le chirurgien pose le diagnostic probable d'appendicite aiguë et envisage une intervention rapide ; mais brusquement le malade est pris d'un frisson solennel qui se renouvelle dans l'après-midi ; la température monte à 40°. Dans la soirée enfin de ce même jour, le tableau clinique se complique de vomissements sanglants et de selles mélœniques.

C'est le 11 octobre au matin, qu'appelés à voir ce malade pour la première fois, nous sommes frappés par l'existence d'un ictère franc de la peau et des muqueuses. Son apparition est brutale, puisque la veille encore on ne remarquait qu'un simple subictère conjonctival.

Les urines, peu abondantes, contiennent, outre sels et pigments biliaires, du sang ; les selles sont toujours sanglantes, noirâtres.

L'intolérance gastrique est complète, même pour les boissons ; les douleurs abdominales persistent, mais moins vives. L'état général est cependant très touché, la prostration du malade est extrême et sa température est à 40°.

A l'examen, maintenant, l'abdomen se laisse bien déprimer, la fosse iliaque droite est à peine sensible ; le toucher rectal ne fait rien percevoir de pelvien : dans ces conditions, le diagnostic d'appendicite, qu'on avait un moment agité, ne peut être maintenu.

Le foie est de volume normal, la rate n'est pas grosse ; un dosage d'urée dans le sang est pratiqué = 1 gr. 67 d'urée par litre. Une hémoculture est demandée, mais ne va pas être faite. La température est tombée à 37° le soir, ce qui accroît encore l'impression d'extrême gravité de l'état.

Comme traitement, nous prescrivons des injections sous-cutanées de sérum glucosé, de l'urotropine en injections intra-veineuses, et des injections sous-cutanées d'extrait hépatique.

Le lendemain 12 octobre, on peut vraiment penser qu'il s'agit d'un ictère grave : les vomissements sont incessants, toujours sanglants, les selles également, la température est à 37°. L'état général reste extrêmement grave.

Au traitement déjà prescrit, nous ajoutons l'ingestion de 125 gr. de glucose purifié.

Pourtant, le 14 octobre, une détente notable est enregistrée ; l'ictère, qui a duré en tout trois jours, s'est considérablement atténué ; les vomissements, les hémorragies s'arrêtent, la diurèse reprend, plus abondante. Seule l'urée sanguine reste élevée à 2 gr. 15 ; mais la concentration urinaire est bonne, 14 gr. 50 par litre.

Le mieux observé progresse de jour en jour. On peut parler de convalescence à partir du 16 octobre ; l'azotémie est à 0 gr. 61 le 21 octobre ; à 0 gr. 15 le 31 octobre.

On fait faire alors, trois semaines après le début, un séro-diagnostic de la spirochétose ictérigène à l'Institut Pasteur par Mlle Erbec : il est négatif. Le malade reprend ses occupations le 13 novembre.

Nous n'insisterons pas sur une particularité, cependant intéressante du point de vue clinique, le début

marqué par des symptômes abdominaux assez intenses pour avoir pu faire discuter pendant plusieurs jours le diagnostic d'appendicite aiguë et l'opportunité d'une intervention chirurgicale. On connaît l'existence possible de tels débuts, rarement il est vrai, au cours des hépatites infectieuses. Nous ne nous attarderons pas sur ce point qui nous entraînerait hors de notre sujet.

Ce cas est en effet bien autrement remarquable par la gravité du tableau clinique à la période d'état contrastant avec la rapidité de l'évolution vers la guérison. A la période d'état de la maladie, le tableau est absolument celui de l'ictère grave, tel que le décrivait les classiques. On retrouve en effet l'association des trois syndromes essentiels : l'ictère, les phénomènes nerveux et les hémorragies.

L'ictère a été ici un ictère franc apparu au quatrième jour. Il n'a duré que trois jours et était presque disparu au septième jour de la maladie, c'est-à-dire au quatrième jour de son apparition.

Les hémorragies sont apparues sous forme d'hématémèses le soir du troisième jour alors que l'ictère commençait à se laisser deviner, elles ont continué pendant les deux jours suivants sous forme de vomissements sanglants répétés, de mélœna et d'hématuries. Il n'y a cependant eu ni épistaxis, ni taches purpuriques, qui sont les manifestations hémorragiques que l'on rencontre en général dans l'ictère grave, beaucoup plus fréquemment que les hématémèses.

Nous ne nous attarderons pas à l'étude de la courbe thermique. Elle ne nous donnerait guère de rensei-

gnements exploitables. Signalons cependant le début apyrétique, puis la rapide élévation de la température, avec frissons au soir du troisième jour, en même temps qu'apparaissent les hématémèses et que l'ictère a déjà commencé à poindre. Cette brusque élévation thermique semble bien traduire une phase septicémique. Mais la fièvre a été éphémère, la température était retombée dès le lendemain soir, ne permettant pas de faire la recherche d'un germe éventuellement décelable par l'hémoculture. D'ailleurs rien ne dit que cette poussée septicémique, si tant est qu'il faille interpréter ainsi cette courte poussée fébrile, soit due au germe causal de la maladie. Nous reviendrons sur ce point en discutant l'étiologie de ces hépato-néphrites infectieuses aiguës non spirochétosiques. D'autre part la chute brusque de la température, avec aggravation constante de l'état général avait semblé confirmer la gravité du pronostic.

Cet ictère grave est une hépato-néphrite. C'est bien là la forme d'ictère grave de beaucoup la plus fréquente en France. A vrai dire on pourrait peut-être nous contester le droit d'appeler hépato-néphrite cet ictère grave, en nous demandant de démontrer l'existence d'une néphrite. Il est bien connu en effet actuellement qu'une hyperuréogénèse est fréquente au cours des ictères infectieux. Chauffard [3] avait déjà attiré l'attention sur ce point dès 1900. La question a été reprise en 1916 par Merklen et Lioust [7] qui montrent que dans les hépato-néphrites l'élévation de l'urée sanguine résulte de deux facteurs ajoutant leurs effets :

une hyperuréogénèse et un défaut d'élimination des corps azotés. Lemierre [8] va même jusqu'à « se demander si la constatation d'une azotémie notable, dans un cas d'infection mal déterminée, où manquent les symptômes évidents de néphrite, ne permet pas de présager l'apparition prochaine d'un ictère. L'azotémie préictérique serait le symptôme révélateur de l'atteinte hépatique, avant l'apparition des pigments biliaires dans l'urine et la coloration caractéristique des téguments ». Ameuille revient encore [11] sur ce point en 1919, mais les cas auxquels il fait allusion remontent à 1916. Cette question de date est en effet importante, car c'est cette année-là que Martin et Pettit font connaître l'existence de la spirochète ictéro-hémorragique en France [9 et 10] ainsi que leur séro-diagnostic qui va se révéler si précieux. Il semble bien que, depuis que l'on sait faire le diagnostic de cette maladie, la plupart des cas où cette hyperuréogénèse et cette azotémie préictérique ont été constatées, se sont trouvés être précisément des spirochétoses ictéro-hémorragiques. Cela en est même devenu un des éléments du diagnostic. Cependant cette hyperuréogénèse peut se produire dans les ictères infectieux non spirochétosiques et Valléry-Radot adopte cette opinion lorsqu'il écrit [28] dans son étude sur les hépato-néphrites : « L'élévation de l'urée sanguine semble résulter d'une hyperuréogénèse hépatique et d'un défaut d'élimination rénale des corps azotés ».

Il peut être étonnant du point de vue physiologique de voir une atteinte hépatique se traduire par une

hyperuréo-genèse. On sait bien en effet que l'insuffisance hépatique grave diminue la production de l'urée. Il faudrait donc admettre une phase d'hyperhépatie qui reste pour le moins difficile à admettre. Peut-être faudrait-il plus simplement considérer ce phénomène comme le résultat de l'action de l'agent causal de l'affection sur les tissus et de la désintégration cellulaire qui en résulte.

Quoi qu'il en soit, l'existence d'une hyperazotémie sans atteinte rénale est chose possible au cours d'un ictère infectieux, même bénin, et l'on pourrait nous reprocher de vouloir baser sur cette seule hyperazotémie la démonstration de l'atteinte rénale. Nous répondrons à cela que l'azotémie constatée : 1,67 % le 11 octobre puis 2 gr. 15 le 14 octobre alors que le malade amorce sa convalescence est suffisamment élevée pour convaincre de l'existence d'une atteinte de l'émonctoire urinaire. D'ailleurs il y a eu oligurie accentuée et hématurie pendant deux jours. Cette présence de sang en abondance dans les urines aurait enlevé toute signification à un dosage d'albumine. La rapidité de l'évolution de la maladie n'a pas permis d'étudier plus soigneusement le fonctionnement rénal : la concentration de l'urée dans l'urine a été recherchée, elle était bonne (14 gr. 50 par litre), mais le malade entrait déjà en convalescence.

Si l'on veut classer cet ictère, on doit donc le faire rentrer dans le cadre des ictères graves. Les classiques auraient dit plutôt ictère pseudo-grave, puisqu'il y

manque cette caractéristique de l'ictère grave, de la « fatal jaundice » de Budd, qui est l'évolution inexorable. Cette distinction entre ictère grave et ictère pseudo-grave, qui soulignait bien que l'on faisait de l'ictère grave une entité, n'a plus sa raison d'être aujourd'hui que l'on sait bien que la spirochétose ictéro-hémorragique peut à elle seule réaliser toutes les formes d'ictères, depuis les plus bénins, à forme d'ictère catarrhal, jusqu'à l'ictère grave le plus caractérisé. D'ailleurs la fièvre jaune elle-même ne réalise-t-elle pas un ictère grave, avec des formes « pseudo-graves » aboutissant à la guérison ?

Mais dans ces formes d'ictère grave avec néphrite, dans ces hépato-néphrites, pour employer l'expression créée par Richardière [3] et qui a fait fortune, la gravité semble due tantôt à l'atteinte hépatique, tantôt à l'atteinte rénale, sans qu'il soit d'ailleurs en général possible de trancher. Pour Garnier et Reilly [14], cette expression d'ictère grave a le tort d'étendre abusivement le domaine de l'insuffisance hépatique. « Budd, disent-ils, considérait l'ictère grave comme le résultat de la suppression des fonctions hépatiques, et cette idée obtint une telle faveur que, dans les cas où le foie était trouvé sain à l'autopsie, on expliquait l'évolution fatale par une inhibition fonctionnelle de l'organe. Or, si l'insuffisance hépatique est bien réelle, physiologiquement et anatomiquement, dans le cas d'atrophie jaune aiguë du foie, elle ne saurait être invoquée le plus souvent dans la spirochétose. « Dans un cas l'ictère deviendra grave en raison de la nocivité immé-

diète de la cause morbifique pour le foie ; dans l'autre il le sera par suite de l'action toxique du spirochète sur le rein ».

Widal et Abrami accordent dans tous les cas un rôle considérable à l'atteinte hépatique. Fidèles aux idées classiques, en comparant l'ictère grave de la fièvre jaune et celui de la spirochétose ictéro-hémorragique, ils écrivent (23, p. 284) : « Cliniquement le syndrome est le même : c'est l'ictère grave classique, avec sa rétention biliaire, ses hémorragies, ses troubles nerveux. Mais tandis que le foie de la fièvre jaune montre des altérations étendues et profondes, une désorganisation cellulaire accentuée, une dégénérescence granulo-graisseuse souvent aussi marquée que celle qu'engendre le phosphore, le foie de la spirochétose conserve au contraire son volume, son architecture et la structure normale de son parenchyme... au poison violemment destructeur et stéatogène de l'agent de la fièvre jaune s'oppose le poison plus subtil du spirochète : l'un, pour abolir les fonctions de la cellule hépatique, doit la désorganiser, l'autre la sidère en lui conservant l'apparence d'une structure normale ». Ils accordent d'ailleurs cependant à l'atteinte rénale toute l'importance qu'elle mérite lorsqu'ils écrivent (*loc. cit.*, p. 299) : « Depuis longtemps Bouchard, se basant sur l'oligurie, la fréquence de l'albuminurie et de la cylindrurie, observées pendant la vie, et sur la constance des lésions rénales trouvées à l'autopsie, avait qualifié l'ictère grave d'insuffisance hépato-rénale. Cette notion a été confirmée et préci-

sée par Widal et Abrami qui ont montré quel était le vrai signe de cette insuffisance et le moyen de l'apprécier. Il y a, dans l'ictère grave, un phénomène dont la netteté et l'intensité rendent suffisamment compte des symptômes observés et de leur extrême gravité, c'est l'existence d'une azotémie généralement élevée ».

Nous ne nous engagerons pas davantage dans cette discussion sur la légitimité de l'emploi du terme d'ictère grave dans les hépato-néphrites. C'est une question qui, liée de trop près à des problèmes pathogéniques non encore résolus, semble insoluble à l'heure actuelle. Du point de vue logique (cf. Ameuille, Parisot et Tixier, *Néphrites aiguës avec ictère*) [6], des objections peuvent être faites que l'on ne peut que difficilement réfuter, mais on risque d'être entraîné dans des discussions quelque peu byzantines. On ne pourra être critiqué en restant sur le terrain des classiques et en réservant l'expression d'ictère grave aux affections caractérisées par l'association des trois syndromes fondamentaux : ictère, troubles nerveux, hémorragies.

Beaucoup plus intéressante est la discussion de la nature de ces hépato-néphrites et de leur étiologie. A la suite de la découverte de la spirochétose ictéro-hémorragique, on a pu croire que cette maladie allait rendre compte de la totalité des hépato-néphrites infectieuses aiguës graves survenant sous notre climat. Garnier et Reilly n'hésitent pas à écrire en novembre 1919 (*loc. cit.*, 14, p. 644) :

« Ainsi l'étude que nous avons été amenés à faire

d'un grand nombre de cas d'ictère aigu nous a conduits à séparer parmi les formes mortelles deux variétés complètement distinctes l'une de l'autre, l'ictère grave *spirochétien* et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie. A ces deux variétés semblent se rattacher tous les cas d'ictères graves observés chez l'adulte, à condition d'en séparer, comme on le fait généralement, les cas d'ictère infectieux mortel dans lesquels le trouble hépatique passe au deuxième plan devant l'intensité des phénomènes généraux et la multiplicité des localisations concomitantes, telle qu'endocardite, arthrite, etc... Nous n'en avons pas, pour notre part, observés d'autres et, étant donné l'étendue de notre champ d'observation, qui comprit pendant trois années toute une armée, nous pensons que notre description englobe sinon la totalité, du moins la grande majorité des faits rangés jusqu'ici dans le chapitre de l'ictère grave. »

Cette opinion était celle adoptée, plus ou moins consciemment, par la plupart des auteurs.

On assimile implicitement ictère grave à forme d'hépatonéphrite et spirochétose ictéro-hémorragique, au moins en ce qui concerne nos régions, car une réserve doit être faite pour l'ictère grave de la fièvre jaune. En présence d'un ictère infectieux, et davantage encore en présence d'un ictère infectieux grave, l'existence de signes de néphrite, l'existence d'une azotémie préictérique, font faire, sous réserve du contrôle bactériologique ou biologique le diagnostic de spirochétose ictéro-hémorragique.

C'est là une extension trop rapide du champ de la spirochétose ictéro-hémorragique, facilement explicable par l'intérêt qui s'est attaché à sa découverte. Une erreur du même ordre a été commise dans les régions où sévit la fièvre jaune. On a eu tendance à poser le diagnostic de fièvre jaune en présence de tous les cas d'ictère grave qui se présentaient.

C'est ainsi que Noguchi découvrit en 1919 son spirochète de la fièvre jaune. L'extrême ressemblance que ce germe présentait avec le *spirocheta ictero-hemorrhagiae* de Inado et Ido ne lui fit même pas soupçonner son erreur. Son leptospira fut universellement considéré comme l'agent pathogène de la fièvre jaune, et il fallut plus de dix ans pour que l'on s'aperçoive que les cas étudiés et où le spirochète avait été mis en évidence étaient en réalité des cas de spirochétose ictéro-hémorragique.

Dans nos régions, on fit de même, et l'on eu tendance à attribuer à la spirochétose ictéro-hémorragique tous les cas d'ictère grave à forme d'hépatonéphrite. Mais cependant des cas aberrants ne tardèrent pas à être signalés.

Si l'on recherche dans la bibliographie les cas d'hépatonéphrites aiguës graves dans le but de les examiner à ce point de vue, il faut obligatoirement rejeter toutes les observations où la recherche de la preuve de la spirochétose ictéro-hémorragique n'a pas été effectuée avec tout le soin désirable. On ne saurait en effet se baser sur des signes cliniques. Certains caractères cliniques sont précieux, tels l'intensité des myalgies,

l'existence d'herpès, l'injection conjonctivale. Mais ces signes ne sauraient avoir une valeur caractéristique absolue.

C'est ainsi que nous serons amenés à rejeter toutes les observations antérieures à 1916 et bon nombre d'observations ultérieures, pour la plupart publiées en province. En effet dans beaucoup de cas rapportés en province les recherches biologiques et bactériologiques n'ont pu être faites de façon satisfaisante. C'est ainsi que dans l'observation rapportée par Truc et Arnal [30], pour ne citer qu'un cas, le diagnostic de spirochétose est éliminé parce que la recherche du *spirocheta ictero-hemorrhagiæ* a été négative à l'examen direct des urines après centrifugation. C'est ainsi que cette observation, qui se rapprochait du cas qui a servi de motif à cette étude, et aurait pu nous être très utile, est forcément inutilisable. Dans d'autres cas on s'est contenté de faire l'inoculation au cobaye des urines ou du sang et le cobaye est mort très rapidement, avant l'apparition d'ictère et sans que l'on trouve de spirochète à la coupe des organes. On ne peut considérer cette épreuve négative comme éliminant la spirochétose. L'observation de MM. Widal et Weissenbach [21] datant de 1919 et rapportée en mars 1926 devant la Société médicale des hôpitaux de Paris est particulièrement instructive à cet égard. Il s'agit d'un cas où l'examen direct des urines et l'inoculation du sang et des urines au cobaye n'ont pas permis de prouver la présence du *spirocheta ictero-hemorrhagiæ*. Les cobayes inoculés par du sang ont succombé

en 11 et 12 jours sans ictère. La recherche du spirochète a été négative dans le foie, la rate et les surrénales. Des cobayes inoculés avec le culot de centrifugation des urines, un meurt en 24 heures, deux en 2 et 4 jours, les autres demeurent indemnes.

L'examen des cobayes inoculés permet simplement de trouver le même germe que l'on a déjà trouvé à deux reprises à l'hémoculture, un bacille paratyphique. Seules les épreuves des agglutinines et des lysines vis-à-vis du spirochète ont donné une réponse positive, à deux reprises, et à des taux si élevés que la démonstration du rôle joué par ce germe s'est trouvée ainsi faite, sans conteste, dans cette observation.

Il semble bien par contre que l'épreuve des agglutinines ait une valeur absolue et que lorsqu'elle est négative, effectuée dans des conditions donnant toute garantie de valeur scientifique, on puisse rejeter à coup sûr la spirochétose. Nous reviendrons sur ce point. Inversement, cette épreuve positive demande parfois à être interprétée comme dans l'observation de Lemierre, Laudat et Rudolf [27], sur laquelle nous reviendrons d'ailleurs aussi : le séro-diagnostic est positif, à un taux qui n'est d'ailleurs pas indiqué. Mais le malade avait reçu antérieurement deux injections sous-cutanées de sérum antispirochétosique de Martin et Pettit. Comme toutes les autres recherches du spirochète effectuées sont demeurées infructueuses, comme surtout l'autopsie a permis de trouver des lésions qui n'étaient pas celles de la spirochétose, les auteurs rejettent la spirochétose ictéro-hémorragique :

« Nous ne pensons donc pas qu'il faille incriminer ici l'intervention du spirochète, mais celle d'un autre agent infectieux ou toxique que nous n'avons pu déterminer ».

La valeur à accorder au séro-diagnostic de la spirochétose a été dans certains cas contestée. Une question tout à fait analogue s'est posée autrefois pour le diagnostic de la fièvre typhoïde. Aujourd'hui, la majorité des auteurs s'accorde à reconnaître que si le séro-diagnostic y est pratiquement toujours positif, il est cependant des cas, absolument exceptionnels à vrai dire, où son absence n'a pas été considérée comme suffisante pour faire rejeter le diagnostic de typhoïde, les arguments cliniques ayant paru devoir l'emporter. En est-il de même pour la spirochétose ictéro-hémorragique ? Il semblerait bien ne pas en être ainsi. D'après MM. Martin et Petit, en effet, les agglutinines ne font jamais défaut, à partir du troisième septénaire.

Cette valeur attribuée au séro-diagnostic est-elle trop absolue ? Y a-t-il des spirochétosiques dont le sérum est toujours dépourvu de pouvoir agglutinant ? Y a-t-il des séro-diagnostic qui ne deviennent positifs que de façon très tardive, comme la chose se voit parfois dans la fièvre typhoïde ? Ce sont tous ces problèmes que l'on est amené à se poser devant certains cas. M. Brulé [34] est catégorique sur ce point et pour lui le séro-diagnostic a une valeur absolue. Nous verrons en effet dans les quelques observations que nous allons examiner, comme ayant quelques traits communs avec celle qui a servi de thème à cette étude,

que, dans les cas qui auraient peut-être pu donner lieu à discussion l'étude particulière du cas a conduit les différents auteurs à toujours admettre des conclusions en accord avec la réponse du séro-diagnostic.

Ces observations sont peu nombreuses. En France, les cas sont certainement rares, mais ceux que l'on peut retenir, pour en faire état, sont encore plus rares, à cause des observations que l'on est obligé d'éliminer pour les raisons précédemment exposées. Il ne semble pas qu'il y ait lieu de supposer que la rareté de ces cas n'est qu'apparente et ne tient qu'au fait que l'attention n'est pas attirée dessus, du moins en France.

A l'étranger, il en va sans tout autrement. Nous n'avons pu en effet trouver aucun cas comparable dans la littérature de langue allemande ou de langue anglaise. Les auteurs allemands semblent polarisés vers l'atrophie jaune aiguë du foie et l'hépto-néphrite ne semble pas entrer dans le cadre de leurs préoccupations. Les auteurs américains rapportent bien des cas d'hépto-néphrite, mais ce ne sont point des hépto-néphrites infectieuses aiguës primitives. La plupart des observations que nous avons pu trouver entrent dans le cadre des indications bibliographiques que nous avons retenues à titre d'exemple (24 et 25). C'est ainsi que Fitz-Hughes rapporte quatre cas d'hépatonéphrite: deux qui devaient, dans l'esprit des auteurs, démontrer un effet toxique sur le rein de l'obstruction aiguë calculeuse du cholédoque; deux qui montreraient inversement un effet hépto-toxique des interventions de la petite chirurgie des voies urinaires

ou de leur infection. On voit qu'il s'agit là d'un tout autre ordre d'idées.

La première observation que nous retiendrons est celle que MM. Pagniez et Escalier ont rapportée le 26 février 1926 à la Société médicale des Hôpitaux [18]. Il s'agit d'un homme de 45 ans, sans antécédents pathologiques, qui est saisi brusquement de douleurs épigastriques. Quarante-huit heures après, les choses se sont compliquées de phénomènes nerveux graves avec agitation, délire, hoquet persistant. Le troisième jour, l'ictère apparaît et le malade a durant cette journée deux hématomés. La maladie prend alors l'allure d'une hépato-néphrite grave. L'ictère augmente et prend une teinte rougeâtre comme celle des ictères à spirochètes. Les urines sont très pigmentées, rares. Elles renferment des pigments biliaires, sont assez fortement albumineuses, contiennent des cylindres et d'assez nombreux globules rouges. Le malade est dans un état d'indifférence très accusée et par moment de prostration. Il n'y a aucune hémorragie sous-cutanée ou muqueuse. La température ne dépasse pas 37°2. L'urée fournit le huitième jour de la maladie le taux extraordinaire de 7,37 ‰.

L'hépto-néphrite évolue assez rapidement. L'urée sanguine s'abaisse progressivement à 2 gr. une semaine plus tard et à 0 gr. 50 quinze jours après. En même temps les phénomènes nerveux s'améliorent. Dès le huitième jour, alors que l'azotémie atteint son maximum, l'ictère diminue et l'état général subit une amélioration progressive. Mais ici se place une particularité, spéciale

à cette observation, et qui, à notre avis, n'a rien à voir avec la première phase. C'est l'évolution d'une septicémie à para B absolument banale, succédant à la première phase absolument apyrétique d'ictère avec albuminurie, énorme azotémie et symptômes nerveux et hémorragiques graves.

La recherche des spirochètes, dans l'urine, directement et par inoculation, et dans le sang, par inoculation, a été négative. Il en a été de même du séro-diagnostic effectué à la convalescence à l'Institut Pasteur à deux reprises.

MM. Pagniez et Escalier concluent : « il reste extrêmement difficile à l'heure actuelle de mettre une étiquette sur certains cas d'ictères que nous aurions facilement, il y a quelques années, attribués aux spirochètes. En ce qui concerne notre cas, elle nous paraît à attribuer au para B et avoir constitué un type absolument exceptionnel de fièvre paratyphoïde compliquée à ces débuts d'hépto-néphrite. »

Cette observation a été le sujet d'une importante discussion à la Société médicale des Hôpitaux, portant sur l'étiologie des ictères infectieux, mais il n'y était pas question spécialement d'hépto-néphrites, mais bien des ictères infectieux en général. Quant à nous, nous ne voulons pas reprendre à ce sujet la question des ictères à bacilles typhiques et paratyphiques. Notre observation ne comporte en effet pas d'hémoculture, la rapidité de l'évolution ayant été telle, qu'au moment où elle eût été faite, elle aurait été négative.

Cependant la majorité des auteurs, sans nier leur existence, les tiennent comme absolument exceptionnels et considèrent qu'il s'agit dans l'immense majorité des cas d'un germe de sortie. C'est ce qui résulte en particulier de l'étude de Troisier et Clément [28] (Ictères infectieux et bacilles du groupe typhique, dans le *Progrès médical* du 7 juin 1930). Encore Troisier ne retient-il cette étiologie que comme une forme de l'ictère commun fébrile. *A fortiori* le rôle du paratyphique semble-t-il pouvoir être contesté dans une hépatonéphrite grave apyrétique. Dans le cas présent, nous pensons que la première phase de l'observation de MM. Pagniez et Escalier peut être considérée comme indépendante de l'affection à paratyphique qui lui a succédé et cette hépatonéphrite est très comparable à celle que nous avons étudiée dans notre observation.

Le début est bien analogue, par des douleurs abdominales vives, des vomissements répétés — mais ce ne sont pas là à vrai dire des caractères bien particuliers — plus importants est à souligner, dans les deux cas, l'apyrexie complète de ce début.

Puis l'ictère apparaît en même temps que se produisent des hémorragies, qui, dans les deux cas, ont consisté en hématémèses; mais dans le cas actuel, elles ne se sont pas répétées aussi longtemps. La guérison s'amorce ici au huitième jour, c'est-à-dire moins précocement que dans notre observation. Malgré une azotémie à 7 gr. 37 l'évolution de cette guérison a été assez rapide jusqu'au jour où s'est manifestée la septi-

cémie à bacille paratyphique B. Cette hépato-néphrite ne semble pas avoir gravement atteint la résistance du malade puisqu'il supporte facilement cette paratyphoïde qui dure près d'un mois et que quinze jours plus tard le malade sort de l'hôpital entièrement guéri et en excellent état.

Nous ne pouvons guère faire état d'une observation rapportée à la même séance de la Société médicale des Hôpitaux par MM. May et Boulin [20] et à laquelle nous avons déjà fait allusion. Il s'agit d'un ictère grave, avec état hémorragique caractérisé par de nombreuses taches purpuriques sans hémorragies, avec signes nerveux graves, avec azotémie atteignant 4 gr. 46 par litre. La mort survient le huitième jour. La recherche du spirochète, directement, dans l'urine, et par inoculation au cobaye, a été infructueuse. Deux sérodiagnostics de la spirochétose ictéro-hémorragique pratiqués à l'Institut Pasteur ont été aussi négatifs. Par contre, deux hémocultures donnent toutes deux à l'état de pureté un colibacille caractéristique. Les auteurs concluent à l'origine colibacillaire de cet ictère grave avec hépatonéphrite.

L'observation [27] rapportée en avril 1930 par MM. Lemierre, Laudat et Rudolf, présente au contraire davantage d'analogies avec notre observation, du moins au point de vue de l'étiologie possible.

Il s'agit encore d'un homme robuste, sans antécédents pathologiques, qui est pris brusquement d'une douleur violente siégeant dans l'hypocondre droit, puis apparaissent des vomissements. C'est, somme toute,

l'histoire d'une colique hépatique. Mais de plus quelques signes nerveux se manifestent : douleurs dans les jambes, crampes musculaires, sorte d'impatience contraignant le malade à déplacer sans cesse ses membres inférieurs dans son lit. Le surlendemain apparaît un ictère, subictère des téguments, particulièrement accusé aux conjonctives, et sous lequel transparait une rougeur diffuse de la peau. Le foie est très volumineux, dur et nettement douloureux à la pression.

Il n'y a pas de fièvre.

Les urines sont rares, foncées, renferment de l'albumine (2 gr. par litre) et des pigments biliaires. L'azotémie est à 3,70 ‰.

L'ictère, qui n'a jamais été très foncé, disparaît dès le cinquième jour. L'évolution est dès lors absolument celle d'une néphrite aiguë. L'observation a d'ailleurs été tout particulièrement étudiée comme néphrite, et on a minutieusement suivi l'excrétion azotée et chlorurée et surtout l'évolution de la chlorémie et de la réserve alcaline.

Finalement le malade meurt absolument comme un néphritique aigu.

Mais ce qui nous intéresse particulièrement dans cette hépato-néphrite, c'est la discussion de son étiologie. Les antécédents et les symptômes de la maladie permettant de penser à une spirochétose ictérique, on a pratiqué une injection de 20 cmc. de sérum antispérochétosique de l'Institut Pasteur. Une autre injection de 40 cmc. est faite le lendemain. On inocule trois cobayes avec le sang, ils survivront. Trois autres cobayes seront

inoculés quelques jours plus tard avec le culot de centrifugation des urines prélevées aseptiquement. L'un meurt en dix jours sans présenter d'ictère ni d'hémorragies. La recherche des spirochètes dans le foie, la rate, les surrénales est négative. Les deux autres cobayes survivent. Le séro-diagnostic pratiqué à l'Institut Pasteur avec le sérum du sang prélevé le douzième jour est positif. Mais le malade avait reçu antérieurement deux injections de sérum antispirochètosique.

Les recherches du spirochète effectuées après la mort sur les coupes histologiques sont demeurées négatives. D'ailleurs l'aspect des lésions hépatiques, — processus dégénératif caractérisé surtout par une dislocation intense des travées hépatiques et par une stéatose cellulaire extrêmement étendue — n'était pas celui de la spirochètose.

C'est pourquoi les auteurs concluent : « nous ne pensons pas qu'il faille incriminer ici l'intervention du spirochète, mais celle d'un autre agent que nous n'avons pu déterminer ».

Retenons de plus de cette observation, où le rôle majeur semble avoir été joué par la néphrite, que l'autopsie a montré d'importantes lésions hépatiques. Ce qui montre bien qu'il s'agit d'une hépato-néphrite légitime et non d'une néphrite ayant accessoirement présenté une hépatite transitoire et légère, ayant provoqué le subictère passager.

Cela est intéressant à souligner pour l'étude de l'observation suivante qui, elle aussi, a été étudiée avant tout comme une néphrite, et où ces renseigne-

ments anatomiques ont évidemment manqué puisque la malade a guéri. Il s'agit de l'observation [29] présentée le 3 juillet 1931 par MM. Merklen, Bicart et Adnot à la Société médicale des Hôpitaux. Particulièrement fouillée au point de vue de la néphrite, de la chlorémie et de la réserve alcaline, le syndrome ictère y semble un peu effacé au premier abord.

Il s'agit d'une femme chez qui apparaît un ictère avec douleurs vives dans la région hépatique, température à 40°, état général rapidement alarmant, le tout à début rapide. Pendant plusieurs jours l'état se maintient alarmant, le subictère persiste, la température reste élevée, les vomissements se répètent incessants. Les urines deviennent rares. Elles sont chargées d'albumine et renferment des pigments biliaires. Au sixième jour le subictère diminue pour disparaître les jours suivants. Mais l'état général demeure grave. L'azotémie est à 2 gr. par litre. L'évolution va être celle d'une néphrite, l'azotémie s'élevant encore progressivement pendant 10 jours pour atteindre le taux de 4 gr. 56 ‰. Mais finalement la guérison est obtenue.

Cliniquement cette observation diffère donc assez sensiblement de notre cas d'hépto-néphrite. Elle nous intéresse surtout du point de vue étiologique. Là aussi la spirochètose a été soupçonnée, là aussi les recherches sont demeurées infructueuses et aucune étiologie n'a pu être trouvée.

Il résulte de toutes ces observations qu'il existe incontestablement des ictères graves, à forme d'hépto-

néphrites, qui ne relèvent pas de la spirochètose ictéro-hémorragique. De même d'ailleurs que pour les hépatonéphrites spirochètosiques, ils peuvent tantôt aboutir à la mort, parfois aboutir à la guérison. L'observation de MM. Pagniez et Escalier, où l'azotémie a dépassé 7 gr. par litre et où la guérison est survenue assez rapidement, est particulièrement notable à ce point de vue. Dans le cas que nous avons rapporté au début de cette étude l'azotémie a atteint un taux moins élevé, mais l'observation n'en est pas moins remarquable par la rapidité avec laquelle la guérison est survenue.

Soulignons, sans cependant trop y insister, que dans les deux observations, le syndrome hémorragique a consisté uniquement en hématuries, mélæna et hématuries, et qu'il n'y a pas eu de syndrome purpurique. Est-ce là un facteur de pronostic relativement favorable ?

Quel germe faut-il incriminer dans ces hépatonéphrites graves infectieuses, non spirochètosiques ? Il est impossible de se prononcer. Mais les plus grandes réserves doivent être faites au sujet des germes que l'on peut trouver à l'hémoculture et qui, dans la grande majorité des cas, ne peuvent être considérés que comme des germes de sortie. Si cette conclusion s'impose dans les hépatonéphrites que l'on trouve être spirochètosiques, elle peut être appliquée aussi aux cas où l'étiologie demeure indéterminée. Même la notion épidémique et la constatation d'un même germe dans plusieurs cas simultanés ne sont pas

une preuve du rôle étiologique joué par ce germe. Cela s'est présenté, pour ne citer qu'un exemple, dans les observations de Sarailhé et Clunet aux Dardanelles, de Cantacuzène, où l'on avait trouvé un paratyphique un peu aberrant, assez uniforme pour avoir pu recevoir un qualificatif spécial. Il est en effet facile de concevoir que le même germe de sortie puisse être trouvé dans une série de cas survenant dans un même milieu et dans les mêmes conditions. On sait d'ailleurs que de plus une maladie déterminée favorisera surtout l'apparition d'un germe de sortie déterminé. C'est le cas des pneumococcies, méningococcies, c'est le cas de la spirochètose pour l'herpès, c'est le cas du typhus exanthématique pour les races X² et X¹⁹ du proteus. Parmi les hépato-néphrites, on sait que, dans la fièvre jaune, on trouve fréquemment, comme germe de sortie, un bacille du groupe des paratyphiques, le bacillus ictéroïdes de Sanarelli.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié un cas d'hépto-néphrite à forme d'ictère grave, d'origine non spirochètosique, particulièrement remarquable par la rapidité avec laquelle est survenue la guérison.

Il résulte de l'étude de ce cas, ainsi que des observations que nous lui avons comparées, qu'il existe indubitablement, dans nos régions, des hépto-néphrites infectieuses aiguës primitives, qui ne sont pas dues à la spirochètose ictéro-hémorragique.

Ces hépto-néphrites peuvent se présenter sous des aspects extrêmement graves, réalisant le syndrome de l'ictère grave classique. La guérison peut cependant dans certains de ces cas être obtenue. Elle peut être lente. Dans notre cas elle a été singulièrement rapide et n'a pas laissé le malade aussi déprimé qu'au décours d'une spirochètose ictéro-hémorragique.

Il est impossible d'affirmer s'il s'agit là d'une maladie autonome ou si plusieurs infections peuvent être à l'origine de ce syndrome.

La question appelle de nouvelles recherches. Le

problème de l'étiologie des hépato-néphrites aiguës primitives de nos climats n'a pas été complètement résolu par la découverte de la spirochètose ictéro-hémorragique.

Vu : le Président de la thèse,

BEZANÇON.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris, .

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Trousseau*. — Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, t. III. De l'ictère grave.
2. *Bouchard*. — Leçons sur les intoxications dans les maladies. Paris, 1889, voir en particulier p. 289.
3. *Richardière*. — Note sur un cas d'ictère grave à forme rénale (Semaine médicale, 1890, p. 401).
4. *Chauffard (A.)*. — Recherches de physiologie pathologique dans un cas d'ictère infectieux (Semaine médicale, 11 avril 1900).
5. *Widal et Abrami*. — Ictère grave avec rétention et urémie sèche par azotémie (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux, séance du 13 novembre 1908).
6. *Ameuille, Parisot et Tixier (L.)* (de Nevers). — Néphrites aiguës avec ictère (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux, 7 avril 1916, p. 544).
7. *Merklen*. — Ictère grave ; hépatonéphrite aiguë massive. Réunion médicale de la IV^e armée (in La Presse médicale du 3 avril 1916 et Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux. Séance du 19 mai 1916, p. 754).
8. *Merklen et Lioust*. — L'azotémie dans les ictères infectieux (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux. Séance du 24 novembre 1916).
9. *Lemierre*. — L'azotémie préictérique. Réunion médico-chirurgicale de la V^e armée du 7 octobre 1916 (Compte rendu in la Presse médicale du 20 novembre 1916, p. 521).

10. *Martin et Pettit*. — La spirochétose ictéro-hémorragique en France (La Presse médicale, 14 décembre 1916).
11. *Chauffard*. — Rapport à l'Académie de Médecine sur les recherches de Martin et Pettit (Bulletin de l'Académie de Médecine. Séance du 7 novembre 1916).
12. *Garnier et Reilly*. — Spirochétose ictérogène et fièvre typhoïde associées (Société médicale des Hôpitaux. Séance du 20 avril 1917).
13. — Ictères graves primitifs (La Presse médicale, 1^{er} novembre 1917, p. 644).
14. *Ameuille*. — Azotémie et azoturie dans les ictères infectieux (La Presse médicale, 10 avril 1919, p. 189).
15. *Roussel et Delavergne*. — Cinq cas d'ictères par hépatonéphrite (Bulletin Société médicale des Hôpitaux. Séance du 13 juin 1919, p. 587).
16. *Flandin et Debray*. — Un cas de pleuro-pneumonie à bacilles de Friedlander suivie d'ictère. Guérison (Bulletin Société médicale des Hôpitaux. Séance du 23 janvier 1920).
17. *Fiessinger*. — Septicémie éberthienne sans dothiéntérie. Hépatonéphrite avec ictère, hémorragies et azotémie. Guérison (Bulletin Société médicale des Hôpitaux. Séance du 23 avril 1920, p. 507).
18. — Les ictères infectieux dont la nature reste encore inconnue, à l'occasion d'une méningite à rechute compliquée d'ictère (Journal des praticiens, 22 novembre 1924).
19. *Pagniez et Escalier*. — Hépatonéphrite avec énorme azotémie suivie de paratyphoïde B. Guérison (Bulletin Société médicale des Hôpitaux. Séance du 26 février 1926, p. 317).
20. *May et Boulin*. — Ictère grave avec septicémie colibacillaire simulant une spirochétose ictéro-hémorragique (Bulletin Société médicale des Hôpitaux. Séance du 26 février 1926, p. 324).

21. *Widal et Weissenbach.* — Ictère spirochétosique à recrudescence fébrile. Bacillémie et bacillurie concomitantes à bacille paratyphique (observation datant de 1910 (Bulletin Société médicale des Hôpitaux. Séance du 12 mars 1926, p. 434).
22. *Savy et Thiers.* — Hépatonéphrite avec azotémie et rétention chlorée, avec acétonémie et méningite cliniquement latente (Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 décembre 1928).
23. *Widal et Abrami.* — In nouveau Traité de Médecine, fascicule XVI, 1928, p. 284.
24. *Duthoit et Dupin.* — Histoire d'une hépatonéphrite à type spirochétosique, sans aucune preuve bactériologique (Société de médecine du Nord, décembre 1929).
25. *Dourmashkin.* — A urohepatic syndrome (Journal of American Medical Association, t. 90, p. 908-910, 24 mars 1928).
26. *Fitz-Hugh (Jr.).* — Hepato-urologic syndromes (Medical Clinics North America, vol. 12, p. 1101-1108, janvier 1929).
27. *Lemierre, Laudat et Rudolf.* — Hépatonéphrite aiguë mortelle avec azotémie et hypochlorémie (Bulletin Société médicale des Hôpitaux. Séance du 4 avril 1930).
28. *Troisier et Clément.* — Ictères infectieux et bacilles du groupe typhique (Progrès médical, 7 juin 1930).
29. *Vallery-Radot et Derot (M.).* — Essai de classification des principaux types d'hépatonéphrites (Le Bulletin médical, 7 novembre 1931, p. 779).
30. *Merklen, Bicart et Adnot.* — Hépatonéphrite aiguë grave. Urée, chlore, réserve alcaline. Guérison (Bulletin Société médicale des Hôpitaux. Séance du 3 juillet 1931, p. 1230).
31. *Truc et Arnal.* — Insuffisance hépato-rénale : ictère grave, anurie, guérison (Société des sciences médicales et bio-

logiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen. Séance du 3 juin 1932).

32. *Gaujoux et Brahic*. — A propos des hépato-néphrites. La fonction uréo-sécrétoire au cours des ictères (*Le Bulletin médical*, 17 juin 1933, p. 425-428).
33. *Brulé, Hillemand et Mallarmé (J.)*. — Hépato-néphrite grave de nature indéterminée. Guérison rapide (*Société médicale des hôpitaux*. Séance du 23 février 1934, p. 317-320).
-

